

急性脑梗死患者血浆骨桥蛋白水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究

赵士娇 韩雪 高燕军

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死患者血浆骨桥蛋白(OPN)水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)的关系。**方法** 选择符合急性脑梗死诊断标准的患者 150 例,选择同期来院体检的健康志愿者 65 例为对照组;将脑梗死组按颈动脉 IMT 值分为 ACI 无颈动脉斑块组 74 例和 ACI 合并颈动脉斑块组 76 例;检测所有研究对象的血浆 OPN 水平,通过颈动脉多普勒超声测量颈总动脉 IMT 值。**结果** ACI 无颈动脉斑块组血浆 OPN 水平较对照组升高($P<0.05$);ACI 合并颈动脉斑块组血浆 OPN 水平较对照组升高更显著。ACI 患者血浆 OPN 水平与颈动脉内膜中层厚度($r_s=0.291, P<0.05$)呈正相关。**结论** 急性脑梗死患者血浆 OPN 水平升高,且与颈动脉内膜中层厚度呈正相关,提示 OPN 可能参与急性脑梗死患者动脉粥样硬化的发生、发展。

【关键词】 急性脑梗死 骨桥蛋白 颈动脉内膜中层厚度 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)01-0036-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.01.008

The relationship between plasma osteopontin and carotid intimal medial thickness in acute cerebral infarction

Zhao Shijiao, Han Xue, Gao Yanjun. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei 067000

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma osteopontin level and carotid intimal medial thickness in patients with ACI. **Methods** 150 cases of acute cerebral infarction were Selected as cerebral infarction group. 65 healthy subjects were collected as controls depending on routine health examination. Carotid intima media thickness(IMT) was measured with color Doppler ultrasound. The patients were divided into ACI group without carotid artery atherosclerosis(74 cases)and ACI group with carotid artery atherosclerosis (76 cases), depending on IMT. Plasma osteopontin levels were determined in 150 ACI patients and 65 healthy controls respectively. **Results** Plasma osteopontin levels were increased in 74 essential ACI patients with $IMT<1.0$ mm as compared with 65 healthy controls. Plasma osteopontin levels were increased more significantly in 76 ACI patients with $IMT\geq 1.0$ mm as compared with 65 healthy controls. A positive relationship was found between IMT and plasma osteopontin level in ACI patients ($r_s=0.291, P<0.05$). **Conclusion** Plasma osteopontin level increased in ACI patients, especially in the patients with carotid atherosclerosis. Plasma osteopontin level was positively correlated with carotid IMT, which suggested the role of osteopontin in process of atherosclerosis.

【Key words】 Acute cerebral infarction Osteopontin Carotid intimal medial thickness Atherosclerosis

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是首先在骨质中发现的一种磷酸化糖蛋白,在骨的形成及钙化过程中发挥重要的作用。近年来的研究表明,OPN 作为一种多功能糖蛋白,参与了包括骨转换、伤口愈合、肿瘤发生、免疫、炎症反应等许多病理生理过程^[1]。在大鼠动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)模型上应用抗 OPN 抗体阻断 OPN 的功能,可减轻动脉粥

样硬化病变,这证实了 OPN 在动脉粥样硬化中的病理生理作用^[2]。本研究探讨 OPN 在 ACI 患者颈动脉粥样硬化发生发展中的作用,为缺血性脑卒中的防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 8 月 - 2018 年 3 月于承德医学院附属医院神经内科住院治疗的发病 48 h 内的 ACI 患者 150 例为脑梗死(ACI)组,其中男 82 例,女 68 例,年龄 34~90 岁,平均年龄(61.73

± 11.30)岁,均符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 中的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 证实;排除标准:①年龄<18 岁②既往有脑卒中史;③此次合并出血性脑卒中;④颅内感染;⑤急性感染性及慢性炎症性疾病;⑥冠心病、心衰;⑦结缔组织等免疫性疾病;⑧肝/肾功能不全;⑨近期手术或外伤史、肿瘤患者。另选取 65 例同期于医院体检中心体检的健康志愿者为对照组,其中男 35 例,女 30 例,年龄 44~86 岁,平均年龄(62.95±9.87)岁。根据中国健康体检人群颈动脉超声检查规范^[3],按颈动脉内膜中层厚度(IMT)<1.0 mm 及 IMT≥1.0 mm 或斑块形成将 ACI 组分为 ACI 无颈动脉硬化组和 ACI 合并颈动脉硬化组。ACI 无颈动脉硬化组 74 例,年龄 34~90 岁,平均年龄(61.24±11.61)岁;ACI 合并颈动脉硬化组 76 例,年龄 42~89 岁,平均年龄(62.21±11.04)岁。3 组性别、年龄、体质指数、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史等临床资料比较均无明显差异($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

1.2 颈动脉超声检查 应用 SonoSite EDGE 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 10 MHz;依次检查双侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,因颈总动脉血管比较平直,因而测量结果的可重复性高,故测定颈总动脉血管内径、IMT、有无粥样斑块形成。OPN 的检测:抽取所有研究对象的空腹静脉血 3 mL,置于 EDTA 抗凝管中,以 3000 r/min 离心 15 min,取上清置于-80℃冰箱冻存待测。血浆 OPN 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定(上海酶联生物科技有限公司试剂盒)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x}+s$)表示;3 组间比较采用 Welch's 方差分析,采用 Games-Howell 检验对各组间进行两两比较。分类计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关系数分析 ACI 患者的

血浆 OPN 水平和 IMT 的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACI 组与对照组血浆 OPN 水平比较 与对照组比较,ACI 无颈动脉硬化组血浆 OPN 水平升高;ACI 合并颈动脉硬化组血浆 OPN 水平较 ACI 无颈动脉硬化组升高,ACI 合并颈动脉斑块组血浆 OPN 水平较对照组升高更显著(表 2)。

2.2 ACI 组血浆 OPN 水平与颈动脉 IMT 的相关性分析 ACI 患者血浆 OPN 水平与颈动脉 IMT 呈正相关($r=0.291, P<0.05$)(表 3)。

表 2 3 组血浆 OPN 水平比较

组别	例数	血浆 OPN(ng/mL)
对照组	65	4.49±2.84
ACI 无颈动脉硬化组	74	5.73±2.50*
ACI 合并颈动脉硬化组	76	7.96±4.23*△

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 ACI 无颈动脉硬化组比较,△ $P<0.05$

表 3 ACI 组血浆 OPN 水平与颈动脉 IMT 的相关性分析

指标		颈动脉 IMT
血浆 OPN	r_s	0.291
	P	<0.001

3 讨 论

在中国脑梗死是较高发的疾病,具有较高致残率和致死率,增加家庭和社会的负担。由于人口老龄化,脑卒中的绝对数持续增加^[4]。中国脑梗死患者有年轻化趋势,因此对于脑卒中危险因素的研究与干预一直是研究热点。

颈动脉粥样硬化斑块是一种纤维炎性脂质斑块,是导致缺血性脑卒中的主要危险因素之一^[5]。IMT 变化可作为动脉粥样硬化的标志^[6];AS 的早期改变是动脉内膜中层增厚,AS 的典型标志是斑

表 1 3 组人群一般资料比较

指标	ACI 合并颈动脉硬化组 ($n=76$)	ACI 无颈动脉硬化组 ($n=74$)	对照组 ($n=65$)	F/χ^2	P
年龄(岁)	62.21±11.04	61.24±11.61	62.95±9.87	0.432	0.650
BMI(kg/m ²)	24.89±3.67	26.14±3.84	26.15±3.78	2.712	0.069
性别(男/女,例)	45/31	37/37	35/30	1.295	0.523
高血压史(例)	52	57	45	1.630	0.443
糖尿病史(例)	17	21	14	1.095	0.578
吸烟史(例)	24	25	19	0.332	0.847
饮酒史(例)	28	27	27	0.458	0.795

块形成,AS 进展至晚期的一个表现是动脉管腔的狭窄。在 AS 发生及发展过程中首先出现的是动脉内膜的增厚,当其发展成斑块而突出于管腔后因其富含脂质及管壁的应力增大,可致斑块破裂、斑块内出血,激活血小板,促进血栓形成。另外,斑块形成导致的颈动脉管腔狭窄可引起脑组织低灌注导致脑梗死^[7]。Touboul 等^[8]研究发现,颈总动脉内膜每增加0.15 mm,脑梗死增加1.82倍。有研究表明,炎症反应参与 AS 形成的全过程,OPN 是一种促炎因子,在 AS 形成过程中起着重要的作用。相关文献报道,局灶性脑缺血后梗死区域的 OPN mRNA 约上调 5000 倍^[2]。在 OPN 和 TOAST 分型的研究中发现动脉粥样硬化性脑梗死患者比其他亚型患者表现出较高的 OPN 水平^[9]。

本研究结果显示,急性脑梗死患者血浆 OPN 水平较对照组升高,ACI 合并颈动脉粥样硬化患者升高更显著,与以往的报道相符,表明 OPN 可能导致较高的脑梗死发生率,而且可能促进颈动脉粥样硬化的形成与发展。Chen 等^[10]在颈动脉内膜剥脱前用抗 OPN 抗体治疗,从而可降低内膜增生。本研究进一步应用 Spearman 相关系数分析了 ACI 组血浆 OPN 水平与颈动脉 IMT 的关系,结果显示 ACI 组患者血浆 OPN 水平与 IMT 呈正相关,这证实了国内外相关学者的结论,提示 OPN 影响颈动脉粥样硬化,其可能是动脉粥样硬化的危险因素。OPN 促进动脉粥样硬化的机制可能包括以下方面:(1)OPN 为 T1 辅助性细胞因子,可以在炎症区域聚集单核一巨噬细胞,并且能够调节巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞等许多细胞因子的产生^[11],这些过程均是动脉粥样硬化的关键,从而加剧了动脉粥样硬化的发展;(2)OPN 是一种强效的软组织矿化抑制剂,可防止血管钙化^[12],从而降低斑块的稳定性,增加心脑血管事件的发生率^[13-14]; (3)Scatena 等^[15]发现,OPN 可能通过诱发动脉粥样硬化斑块释放 MMP、促进新生血管形成,导致纤维帽破裂和出血等机制,从而降低斑块稳定性。

综上所述,OPN 与动脉粥样硬化的发生发展有关,测定及干预 OPN 水平能够降低颈动脉粥样硬化的发生率,延缓颈动脉粥样硬化的发展、降低动脉粥样硬化斑块的易损性,可能有助于脑梗死的防治。

参 考 文 献

- [1] Kurata M, Okura T, Kumon Y, et al. Plasma thrombin-cleaved osteopontin elevation after carotid artery stenting in symptomatic ischemic stroke patients[J]. *Hypertens Res*, 2012, 35(2): 207-212.
- [2] Jing M, Li B, Hou X, et al. OPN gene polymorphism and the serum OPN levels confer the susceptibility and prognosis of ischemic stroke in Chinese patients[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(6): 1798-1807.
- [3] 中华医学会健康管理学分会, 中华医学会超声医学分会, 中华医学会心血管病学分会, 《中华健康管理学杂志》编辑委员会, 中国健康体检人群颈动脉超声检查规范[J]. *中华健康管理学杂志*, 2015, (4): 254-260.
- [4] Krupinski J, Font A, Luque A, et al. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 6472-6482.
- [5] Chistiakov D, Orekhov AN and Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 365.
- [6] Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, et al. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan: epidemiological study by use of carotid ultrasonography[J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2177-2181.
- [7] Suwanwela NC, Chutinetr A. Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: intracranial versus extracranial[J]. *Neuroepidemiology*, 2003, 22(1): 37-40.
- [8] Touboul PJ, Eibaz A, Koller, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction[J]. *Circulation*, 2000, 102(3): 313-318.
- [9] Ozaki S, Kurata M, Kumon Y, et al. Osteopontin as a potential biomarker of acute atherothrombotic ischemic stroke[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(11): 61-66.
- [10] Chen J, Lu Y, Huang D, et al. Relationship of osteopontin and renal function with severity of coronary artery lesions[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 1122-1127.
- [11] Uaesoontrachoon K, Wasgewatte Wijesinghe DK, Mackie EJ, et al. Osteopontin deficiency delays inflammatory infiltration and the onset of muscle regeneration in a mouse model of muscle injury[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(1): 197-205.
- [12] Yao XX, Lu JB, Ye ZD, et al. Hairy/enhancer of Split Homologue-1 Suppresses Vascular Endothelial Growth Factor-induced Angiogenesis via Downregulation of Osteopontin Expression[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 898.
- [13] Van Lammeren GW, Reichmann BL, Moll FL, et al. Atherosclerotic plaque vulnerability as an explanation for the increased risk of stroke in elderly undergoing carotid artery stenting[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2550-2555.
- [14] Wong KK, Thavornpattanapong P, Cheung SC, et al. Effect of calcification on the mechanical stability of plaque based on a three-dimensional carotid bifurcation model[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12: 7.
- [15] Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(11): 2302-2309.

(2018-06-13 收稿)